

閉塞性脳血管障害に対する経皮経管的光力学的治療の検討

著者	吉田 昌弘
号	2959
発行年	1997
URL	http://hdl.handle.net/10097/21516

氏 名（本籍） よし だ まさ ひろ
吉 田 昌 弘

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 9 5 9 号

学位授与年月日 平 成 9 年 3 月 5 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 平 成 2 年 3 月 28 日
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 閉塞性脳血管障害に対する経皮経管的光力学的治
療の検討

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 吉 本 高 志 教授 田 口 喜 雄

教授 糸 山 泰 人

論文内容要旨

【研究目的】

光力学的治療（PDT）とは標的組織に選択的に集積する光増感剤をレーザーで励起することにより得られる光化学反応を利用して標的組織を消失せしめる治療法である。本法は固形癌等に対する治療法として臨床段階に入りつつある新しい分野である。本研究は閉塞性脳血管障害の主要因である脳動脈硬化症に対する治療法として PDT を採り入れ、その有効性を検討することを目的として行った。人体に対する安全性の観点から、照射光として紫外域レーザーを選択、光増感剤としては抗生物質として臨床使用されている薬剤である塩酸ドキシサイクリン（DC）を用いて、家兎動脈硬化モデルに対し実際に治療を行い、動脈硬化巣の選択的消滅を証明した。

また治療をより低侵襲なものにするために、照射法として laser balloon catheter system を新たに開発し、動物実験レベルでその有用性および安全性を検証した。さらに、臨床応用への足がかりとして、ヒト動脈硬化巣に対する DC の選択的集積を励起蛍光診断の手法で検討した。

【方法】

実験モデルとしては家兎腹部大動脈内腔をバルーンカテーテルで損傷する事により誘導した実験的動脈硬化巣を用いた。血管拡張用バルーンカテーテルおよび optic fiber などからなる laser balloon catheter を作製した。治療に伴う血管内皮の損傷を評価するために、まず正常家兎の腹部大動脈内でバルーンを拡張し、直後、4日後、7日後に摘出して内皮損傷と修復の過程を光顕的に観察した。拡張の際に光ファイバーを介してレーザー照射を行った群（ $n=5$ ）と非照射群（ $n=5$ ）をそれぞれ比較検討した。次に光増感剤として DC 60mg/kg を前投与し、12時間後に上記 laser balloon catheter を用いて家兎動脈硬化巣に対して PDT を行った。治療部位の動脈硬化の有無、DC 投与の有無、レーザー照射の有無から8群にわけて、治療直後、7日後、2週間後にそれぞれ治療部位を摘出し、HE染色、EM染色で病理組織検討を加えた。

また、頸部内頸動脈硬化摘出標本（手術例、剖検例）を DC 1mM/L を含む溶液中に5時間静置して、YAG laser 照射により励起蛍光を測定し、動脈硬化の組織学的程度との相関を検討した。

【結果】

照射に伴う内皮損傷の検討では、レーザー照射、非照射両群において直後には内皮剥離損傷が起こるが1週間後にはほぼ修復が完成していた。また、経皮経管的 PDT の組織学的検討では、

照射直後では内皮剥離以外には明らかな変化を認めなかったが、照射後1週間目に肥厚内膜の壊死、細胞数の減少が見られ、8週間目には照射部位に一致して動脈硬化内膜が消滅している所見が見られた。

ヒト動脈硬化巣へのDCの集積性の検討では、正常血管部と動脈硬化部のそれぞれから得られる蛍光強度比を比較すると後者が前者より有意に高値を示し、DCの動脈硬化巣への選択的集積性が示唆された。

【考 察】

DCを光増感剤として用い、紫外レーザーを用いたPDTにより、家兎動脈硬化組織を選択的に消滅しうることが確認された。使用した増感剤がすでに臨床使用されている薬剤であり、励起レーザーが副作用の少ない紫外光であることより、従来報告されている方法に対して優位性をもつと考える。また本実験系は新たに開発したlaser balloon catheter systemの使用により、低侵襲な経皮経管的照射を可能にした点で、より臨床応用に近づいた方法である。本治療法による動脈硬化組織の変化が緩徐な変化であり、従来行われている経皮経管的血管拡張術とは異なる機序によるものである可能性が示唆された。

またヒト剖検摘出標本及び手術摘出標本を用いて頸部内頸動脈の動脈硬化巣に対するDCの選択的集積性を証明し得たことより、これまでに報告のない動脈硬化巣に対するPDTの臨床応用の可能性を強く示唆する結果が得られたと考える。

本治療法による治療効果発現は光力学的反応による緩徐な組織変化に基づくものと考えられ、従来の経皮経管的血管拡張術による機械的血管拡張とはその治療理念において一線を画する全く新しいものである。

【結 語】

閉塞性脳血管障害の主因たる脳動脈硬化症に対してDCを用いたPDTは有用であり、低侵襲かつ根治的な治療法として期待されるものと思われる。

審 査 結 果 の 要 旨

高齢化社会，食生活の欧米化を背景として動脈硬化病変に起因する閉塞性脳血管障害の治療はますますその重要性を増している。

脳血栓症の主原因たる脳動脈硬化性狭窄病変に対する外科的治療としては，頸部内頸動脈血栓内膜剥離術や頭蓋内外バイパス術などが行われているが，その治療効果及び適応には限界があり，血管内手術法による血管拡張術も血管破裂などの合併症の危険性がある上再狭窄率も高く，本疾患に対する新しい治療法の開発が望まれるところである。

本研究は，現在固形腫瘍に対する治療法として臨床応用が始まっている光力学的治療を応用して，動脈硬化組織を消滅せしめる新しい治療法を開発することを目的に行われた。

本治療法の概念は標的組織に選択的に集積する光増感物質を投与し，正常組織には障害を与えない程度の微弱レーザーを照射することにより発生する光化学反応によって病巣を選択的に死滅させる事である。

本研究では光増感剤としてのテトラサイクリン誘導体の効果を，レーザー照射により発生する励起蛍光の評価，レーザーの持つ蒸散能の測定および家兎動脈硬化モデルに対する開腹直接照射を通して検討した。照射方法としては新たに開発した laser balloon catheter system を用いて家兎動脈硬化巣に対する経皮経管的照射を行っている。

その結果，テトラサイクリン誘導体の中でもドキシサイクリンは動脈硬化巣に高い選択的集積性を示すこと。蒸散能の検討から高い光化学反応性を有することを証明した。さらに急性組織障害を起こさずに治療を行いうる安全な照射域を決定し実際に照射する事で極めて良好な治療効果を得ることに成功している。

その治療機序は緩徐な組織変化による硬化内膜の消滅であり，従来の balloon angioplasty や laser angioplasty と一線を画した全く新しい治療法である。また経皮経管的照射法においても直接照射同様の良好な治療効果を示している。

他の光増感剤と比して，生体に対する安全性が確保され，光線過敏症などの副作用が少ないドキシサイクリンの有用性を証明したこと。経皮経管的照射で問題とされてきた，光ファイバーの病変部への固定性を高め，全周性照射の可能性をもたらしたこと。照射の障害となる血液の除去を容易にしたこと。以上，本研究で得られた知見は，これまで動物実験レベルに終始してきた動脈硬化巣への光力学的治療を，臨床段階へ押し進める意味で大きな価値をもち，学位に十分値するものと考ええる。